Münster 1937 No 105 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Über den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Hefegärung.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER
ZAHNÄRZTLICHEN DOKTORWÜRDE
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU
MÜNSTER (WESTF.)

vorgelegt von

Heinrich Müller, Zahnarzt
aus Quelle bei Bielefeld.

1936

Gedruckt in der Dissertationsdruckerei von Robert Kleinert in Quakenbrück

Dekan: Prof. Dr. K. W. Jötten.
Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Hefegärung wird in dem einschlägigen Schrifttum nur spärlich berichtet. Wieland und Behrends[1]) führen auf Grund eigener nicht veröffentlichter Versuche an, daß Tartarus stibiatus selbst in gesättigten Lösungen die Hefegärung nicht aufhebt. Es fehlt leider jede Angabe über die Art der Hefe, so daß ein Vergleich mit den Versuchen dieser Arbeit nicht angestellt werden kann.

Zanda[2]) prüfte den Einfluß von metallischem Antimon auf Gärung der Hefe in Eiereiweißlösung. Der Verfasser ließ fein pulverisiertes Antimon auf Eiweiß- und Serumlösungen einwirken, wobei eine Bindung des Antimons an das Eiweiß stattfand. Dieses Metallalbuminat wurde, nachdem das Metallpulver auszentrifugiert war, der Gärung der Hefe zugesetzt. Hierbei machte Zanda die Feststellung, daß das Antimon die Gärung erheblich hemmte.

Die bedeutende Rolle, die Antimonverbindungen unter den Arzneimitteln spielen, haben dazu Veranlassung gegeben, die Wirkungen dieser Antimonverbindungen auf die fermentativen Funktionen des Organismus zu untersuchen. So beschäftigten sich Smorodinzew und Iliin[3]) mit dem Einfluß einiger Antimonpräparate auf die Speichelamylase. Durch Bestimmung des Verschwindens der Jodreaktion bei der Stärke, stellten die Verfasser fest, daß minimale Dosen des Brechweinsteins keine beschleunigende Wirkung auf den Vorgang hatten. Dagegen fanden sie, daß eine Hemmung sich schon bei 0,002 % bemerkbar machte. Alle von ihnen untersuchten Antimonpräparate zeigten eine ähnliche Wirkung wie Tartarus stibiatus, indem sie alle hemmend auf die Stärkespaltung durch die Speichelamylase wirkten.

Hiermit große Aehnlichkeit hat der Einfluß einiger Antimonverbindungen auf das Pepsin. Smorodinzew und Riabouschinsky[4]) stellten fest, daß die Verdauung des Caseins durch Pepsin durch Tartarus stibiatus verzögert wurde. Hohe Verdünnungen von 0,0078 bis 0,000016 % weisen hierbei auch keine beschleunigende Wirkung der Casein-Verdauung auf.

---

[1]) Wieland u. Behrends: Heffters Handb. d. exp. Pharmakol. Bd. III, 1, S. 537.

[2]) Zanda: Arch. ital. de biol. Bd. 71, H. 2, S. 133—142; zit. n. „Berichte üb. d. ges. Physiol. u. exp. Pharmakol.", Bd. 18, S. 306, 1923.

[3]) Smorodinzew u. Iliin: Biochem. Z. Bd. 141, S. 297, 1923.

[4]) Smorodinzew u. Riabouschinsky: Biochem. Z. 144, S. 26—30, 1924.

Den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe untersuchte Schlinker[5]). Er konnte fesstellen, daß die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe lediglich durch dreiwertige Antimonverbindungen beeinflußt wurden, indem sie das Dehydrierungsvermögen des frischen Gewebes herabsetzten. Die fünfwertigen Antimonverbindungen dagegen waren fast ausnahmslos ohne jeden Einfluß. Im ganzen aber fand Schlinker, daß die von ihm untersuchten Stoffwechselwirkungen trotz der erheblichen Giftigkeit der Stoffe auffallend gering waren.

Es ist nun interessant, die Ergebnisse dieser aus dem Schrifttum angeführten Arbeiten mit denen dieser Arbeit zu vergleichen. Soweit dieser Vergleich überhaupt möglich ist, soll er später im Anschluß an die Besprechung der eigenen Ergebnisse gebracht werden.

Der Zweck der vorliegenden Arbeit war, zu untersuchen, welchen Einfluß Antimonsalze auf die Hefegärung haben. Es wurden drei Antimonsalze geprüft und zwar

1. das 3wertige Tartarus stibiatus (weinsaures Antimonylkalium = Brechweinstein),
2. das 5wertige Kalium stibicum (Kaliumpyroantimoniat),
3. das 5wertige Stibenyl.

Von diesen Antimonsalzen ist Tartarus stibiatus als Brechweinstein schon sehr früh in der Medizin bekannt gewesen und verwandt worden. Neuerdings sind Antimonverbindungen als wirksame Mittel gegen Trypanosomen erkannt; allerdings nur diejenigen Salze, die das Antimon in der dreiwertigen Form enthalten. Die Giftigkeit des Antimons ist erheblich. Gaben von 0,2 g gelösten Brechweinsteins haben den Tod eines erwachsenen Menschens zur Folge. Chemisch verwandt ist das Antimon mit dem Arsen. So bewirkt Antimon wie Arsen Zellnekrose. Aehnlich der Arsenvergiftung beruht auch die resorptive Antimonvergiftung auf einer Schädigung der Magen- und Darmschleimhaut.

Das Verhalten der genannten Antimonsalze wurde gegenüber drei verschiedenen Hefen geprüft. Zur Untersuchung gelangten: 1. eine Bäckerhefe, 2. eine obergärige Bierhefe von der Germania-Brauerei in Münster, 3. eine obergärige Bierhefe von der Westfalia-Brauerei in Münster. Da diese Hefen einmal mit primärer Kaliumphosphatlösung (m/40, PH = 4,5) und das andere Mal mit sekundärer Natriumphosphatlösung (m/40, PH = 8,3) angesetzt wurden, gliedern sich die Versuche dieser Arbeit in zwei Gruppen. Alle Versuche wurden doppelt gemacht, so daß sich zweimal sechs Versuchsreihen ergaben. In jeder

[5]) Schlinker: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

Versuchsreihe wurde also das Verhalten der drei angeführten Antimonsalze gegenüber einer Hefeart bei einer Phosphatlösung untersucht. Aus den Ergebnissen der doppelten Versuchsreihen wurden die Mittelwerte errechnet und in 6 Tabellen niedergelegt. Jede Antimonverbindung wurde in 6 Verdünnungen geprüft, und zwar in den Konzentrationen 10^{-8} — 10^{-3}. Zu jeder Versuchsreihe kamen noch zwei direkte und zwei Kontrollversuche. Während der direkte Versuch, der der Gärung nicht überlassen wurde, die vorhandene Kohlenhydratmenge zeigen sollte, hatte der Kontrollversuch die normal vergorene Menge anzugeben. Deswegen wurde sowohl dem Kontrollversuch als auch dem direkten statt einer Konzentration eines Antimonsalzes Aqu. dest. zugesetzt. Die Konzentration der zu den Versuchen benutzten Glukose (Dextropur) betrug 10 %. Die Gesamtmenge jedes Versuchsansatzes belief sich auf 25 ccm und zwar:

10 ccm Glukoselösung (25 %),
5 ccm Zusatz bzw. Aqu. dest.,
10 ccm Hefesuspension (2,5 g Hefe + 7,5 ccm Phosphatlösung).

Die Hefe wurde in einer Reibschale durch intensives Rühren in der Phosphatlösung fein verteilt, und die Hefesuspension wurde dann mittels Pipette den Versuchen zugesetzt. Die Gärdauer der Versuche betrug 4 Std. bei Zimmertemperatur. Zur Unterbrechung der Gärung wurde eine 15prozentige Bleiacetatlösung benutzt, die 0,2 % Monobromessigsäure enthielt. Monobromessigsäure wurde zugesetzt, weil diese die Gärung sofort unterbricht, was durch Bleiacetat allein nicht der Fall ist. Der Niederschlag von Hefe mit Bleiacetat läuft selbst nach wiederholtem Filtrieren trübe durch das Filter. Dies wird jedoch durch das Phosphat verhindert, indem eine Umsetzung erfolgt und sich Bleiphosphat bildet. Nachdem die Versuche unterbrochen waren, wurden sie abfiltriert und in einer 2-Dezimeterröhre polarisiert.

Gruppe I.

In dieser Gruppe wurde der Einfluß der Antimonsalze auf die erwähnten Hefearten unter Anwesenheit von primärer Kaliumphosphatlösung, also bei saurer Reaktion, untersucht. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1—3 niedergelegt, wobei in der ersten Spalte die Konzentration des Zusatzes und in der zweiten Spalte die abgelesenen Winkelgrade angegeben sind. Die Winkelgrade sind das Mittel von 2 mal 4 Ablesungen. Die Werte in der dritten Spalte geben den Zuckerabbau in % an. Sie sind auf den Wert des jeweiligen Kontrollversuchs, also auf die ohne Zusatz durch die Gärung gebildete Kohlenhydratmenge bezogen, und wurden dadurch gewonnen, daß die Differenz vom direkten zum Kontrollversuch = 100 gesetzt wurde.

Aus den Tabellen ist das Verhalten der Antimonsalze in den einzelnen Konzentrationen gegenüber der Gärung zu ersehen. Es sollen nun die wichtigsten Einwirkungen hervorgehoben werden. Tartarus stibiatus hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Gärung. Am schwächsten ist die Wirkung bei der Bäckerhefe. Während die Konzentration $1 . 10^{-3}$ bei der Germania-Bierhefe eine Hemmung von 9 % hervorruft, ist bei der Westfalia-Bierhefe eine Beschleunigung von 6 % eingetreten. Kalium stibicum und Stibenyl verhalten sich ähnlich. Durch die Konzentrationen $1 . 10^{-8}$ bis $1 . 10^{-4}$ sind keine ausschlaggebenden Einflüsse zu verzeichnen; während bei $1 . 10^{-3}$ bei allen drei Hefearten eine Hemmung eingetreten ist. Diese erreicht durch Kalium stibicum mit drei % bei der Bäckerhefe ihr Minimum und mit 58 % bei der Westfalia-Bierhefe ihr Maximum.

Tabelle 1.

Bäckerhefe. Primäre Kaliumphosphatlösung.

	Konzentration	Winkelgrad	Glukoseabbau % der Kontrolle
Direkt		6,93	
Kontrolle		2,01	100
Tartarus stibiatus	$1 . 10^{-8}$	2,03	100
	$1 . 10^{-7}$	1,92	102
	$1 . 10^{-6}$	1,83	104
	$1 . 10^{-5}$	1,87	103
	$1 . 10^{-4}$	1,85	103
	$1 . 10^{-3}$	2,01	100
Kalium stibicum	$1 . 10^{-8}$	1,93	102
	$1 . 10^{-7}$	1,82	104
	$1 . 10^{-6}$	1,75	105
	$1 . 10^{-5}$	1,86	103
	$1 . 10^{-4}$	1,79	105
	$1 . 10^{-3}$	2,16	97
Stibenyl	$1 . 10^{-8}$	1,96	101
	$1 . 10^{-7}$	1,88	103
	$1 . 10^{-6}$	1,86	103
	$1 . 10^{-5}$	1,78	105
	$1 . 10^{-4}$	1,86	103
	$1 . 10^{-3}$	2,42	92

Tabelle 2.

Bierhefe der Germania-Brauerei. Primäres Kaliumphosphat.

	Konzentration	Winkelgrad	Glukoseabbau % der Kontrolle
Direkt		7,07	
Kontrolle		2,19	100
Tartarus stibiatus	$1 . 10^{-8}$	1,99	104
	$1 . 10^{-7}$	1,92	106
	$1 . 10^{-6}$	2,38	96
	$1 . 10^{-5}$	2,27	98
	$1 . 10^{-4}$	2,47	94
	$1 . 10^{-3}$	2,62	91
Kalium stibicum	$1 . 10^{-8}$	2,34	97
	$1 . 10^{-7}$	2,27	98
	$1 . 10^{-6}$	1,98	104
	$1 . 10^{-5}$	2,05	103
	$1 . 10^{-4}$	2,21	100
	$1 . 10^{-3}$	4,43	54
Stibenyl	$1 . 10^{-8}$	2,45	95
	$1 . 10^{-7}$	2,12	101
	$1 . 10^{-6}$	1,86	107
	$1 . 10^{-5}$	2,33	97
	$1 . 10^{-4}$	2,22	99
	$1 . 10^{-3}$	3,25	78

Tabelle 3.

Bierhefe der Westfalia-Brauerei. Primäres Kaliumphosphat.

	Konzentration	Winkelgrad	Glukoseabbau % der Kontrolle
Direkt		6,56	
Kontrolle		1,26	100
Tartarus stibiatus	1 . 10^{-8}	1,26	100
	1 . 10^{-7}	1,17	102
	1 . 10^{-6}	0,78	109
	1 . 10^{-5}	1,09	103
	1 . 10^{-4}	0,96	106
	1 . 10^{-3}	0,93	106
Kalium stibicum	1 . 10^{-8}	1,14	102
	1 . 10^{-7}	0,85	108
	1 . 10^{-6}	0,82	108
	1 . 10^{-5}	0,78	109
	1 . 10^{-4}	1,09	103
	1 . 10^{-3}	4,34	42
Stibenyl	1 . 10^{-8}	1,01	105
	1 . 10^{-7}	1,02	105
	1 . 10^{-6}	0,84	108
	1 . 10^{-5}	0,94	106
	1 . 10^{-4}	0,74	110
	1 . 10^{-3}	2,08	85

Gruppe II.

Die Versuche dieser Gruppe wurden im Gegensatz zur ersten mit sekundärer Natriumphosphatlösung angestellt. Die Ergebnisse sind in gleicher Weise wie die der ersten Gruppe in den Tabellen 4—6 zusammengefaßt. Aus ihnen ist zu ersehen, daß auch hier der Einfluß von Tartarus stibiatus ohne Bedeutung ist. Die stärkste Beschleunigung liegt bei der Westfalia-Bierhefe durch die Konzentration 1 . 10^{-4}. Von einer Hemmung, deren höchster Wert 4 % ist, kann nicht ge-

sprochen werden. Kalium stibicum zeigt eine Wirkung bei $1 . 10^{-3}$. Während durch diese Konzentration bei der Bäckerhefe eine leichte Beschleunigung zu verzeichnen ist, macht sich bei den Bierhefen eine Hemmung bemerkbar, die bei der Germania-Bierhefe 30 % und bei der Westfalia-Bierhefe 38 % beträgt. Im Gegensatz zur ersten Gruppe beeinflußt hier Stibenyl die Gärung nicht.

Tabelle 4.

Bäckerhefe. Sekundäres Natriumphosphat.

	Konzentration	Winkelgrad	Glukoseabbau % der Kontrolle
Direkt		7,44	
Kontrolle		2,74	100
Tartarus stibiatus	$1 . 10^{-8}$	2,56	104
	$1 . 10^{-7}$	2,68	101
	$1 . 10^{-6}$	2,56	104
	$1 . 10^{-5}$	2,51	105
	$1 . 10^{-4}$	2,45	106
	$1 . 10^{-3}$	2,57	104
Kalium stibicum	$1 . 10^{-8}$	2,96	95
	$1 . 10^{-7}$	2,45	106
	$1 . 10^{-6}$	2,66	102
	$1 . 10^{-5}$	2,84	98
	$1 . 10^{-4}$	2,76	100
	$1 . 10^{-3}$	4,49	105
Stibenyl	$1 . 10^{-8}$	2,46	106
	$1 . 10^{-7}$	2,51	105
	$1 . 10^{-6}$	2,52	105
	$1 . 10^{-5}$	2,44	106
	$1 . 10^{-4}$	2,76	100
	$1 . 10^{-3}$	2,38	108

Tabelle 5.

Bierhefe der Germania-Brauerei. Sekund. Natriumphosphat.

	Konzentration	Winkelgrad	Glukoseabbau % der Kontrolle
Direkt		7,03	
Kontrolle		1,54	100
Tartarus stibiatus	$1 . 10^{-8}$	1,60	99
	$1 . 10^{-7}$	1,62	99
	$1 . 10^{-6}$	1,44	102
	$1 . 10^{-5}$	1,47	101
	$1 . 10^{-4}$	1,41	102
	$1 . 10^{-3}$	1,50	101
Kalium stibicum	$1 . 10^{-8}$	1,64	98
	$1 . 10^{-7}$	1,63	98
	$1 . 10^{-6}$	1,55	100
	$1 . 10^{-5}$	1,37	103
	$1 . 10^{-4}$	1,83	95
	$1 . 10^{-3}$	3,20	70
Stibenyl	$1 . 10^{-8}$	1,63	98
	$1 . 10^{-7}$	1,46	101
	$1 . 10^{-6}$	1,57	99
	$1 . 10^{-5}$	1,49	101
	$1 . 10^{-4}$	1,60	99
	$1 . 10^{-3}$	1,37	103

Tabelle 6.

Bierhefe der Westfalia-Brauerei. Sekund. Natriumphosphat.

	Konzentration	Winkelgrad	Glukoseabbau % der Kontrolle
Direkt		0,77	
Kontrolle		0,99	100
Tartarus stibiatus	1 . 10^{-8}	1,25	96
	1 . 10^{-7}	1,17	97
	1 . 10^{-6}	0,58	107
	1 . 10^{-5}	0,55	108
	1 . 10^{-4}	0,37	111
	1 . 10^{-3}	0,73	104
Kalium stibicum	1 . 10^{-8}	0,75	104
	1 . 10^{-7}	0,78	104
	1 . 10^{-6}	0,84	103
	1 . 10^{-5}	0,71	105
	1 . 10^{-4}	0,75	104
	1 . 10^{-3}	3,21	62
Stibenyl	1 . 10^{-8}	0,87	102
	1 . 10^{-7}	1,00	100
	1 . 10^{-6}	0,97	100
	1 . 10^{-5}	0,79	103
	1 . 10^{-4}	0,93	101
	1 . 10^{-3}	0,81	103

In Tabelle 7 sind die Prozentzahlen des Glukoseabbaus der sechs Tabellen zum besseren Vergleich zusammengefaßt. Im Anschluß hieran sollen diese Ergebnisse mit denen der im Anfang der Arbeit angeführten Autoren verglichen werden. Allerdings können, wie schon gesagt, die Vergleiche nur sehr bedingt sein, da alle Ergebnisse unter anderen Voraussetzungen gewonnen wurden. In der einzigen Arbeit, die sich mit dem Einfluß von Antimonsalzen auf die Hefegärung befaßt, kommen Wieland und Behrends ja zu dem Ergebnis, daß Tartarus Stibiatus die Hefegärung nicht aufhebt. Dies kann auf Grund der eigenen Ergebnisse voll bestätigt werden, denn gerade Tartarus stibiatus hat den geringsten Einfluß auf die Hefegärung.

Zanda stellt eine erhebliche Hemmung der Gärung durch metallisches Antimon fest. Im großen betrachtet kann auch wohl in dieser Arbeit von einer Hemmung der Hefegärung durch die Antimonsalze gesprochen werden, denn das Maximum der Beschleunigung aller Ergebnisse liegt bei 11 %, während es bei der Hemmung 58 % beträgt.

Smorodinzew und Mitarbeiter fanden, daß hohe Konzentrationen der Antimonverbindungen keinen Einfluß sowohl auf die Speichelamylase wie auf die Verdauung des Caseins durch Pepsin hatten, während Verdünnungen von 0,002 % schon hemmend wirkten. Ein ähnliches Bild bietet sich hier. Die Verdünnungen bis 0,0001 % haben ebenfalls keine Wirkung, während durch Kalium stibicum und Stibenyl bei der Verdünnung von 0,001 % eine Hemmung eintritt.

Schlinker konnte feststellen, daß lediglich dreiwertige Antimonverbindungen das Dehydrierungsvermögen im frischen Gewebe herabsetzen. Das Gegenteil zeigt sich bei dem Einfluß auf die Hefegärung. Während hier das dreiwertige Tartarus stibiatus keinen Einfluß hat, bewirken die fünfwertigen Kalium stibicum und Stibenyl erhebliche Hemmungen.

Tabelle 7.

Glukoseabbau % der Kontrolle.

Konzentration:	Primäres Kaliumphosph. Bierhefe			Sekundär. Natriumphosph. Bierhefe		
	Bäckerhefe	Germania-Brauerei	Westfalia-Brauerei	Bäckerhefe	Germania-Brauerei	Westfalia-Brauerei
Tartarus stibiatus						
1 . 10^{-8}	100	104	100	104	99	96
1 . 10^{-7}	102	106	102	101	99	97
1 . 10^{-6}	104	96	109	104	102	107
1 . 10^{-5}	103	98	103	105	101	108
1 . 10^{-4}	103	94	106	106	102	111
1 . 10^{-3}	100	91	106	104	101	104
Kalium stibicum						
1 . 10^{-8}	102	97	102	95	98	104
1 . 10^{-7}	104	98	108	106	98	104
1 . 10^{-6}	105	104	108	102	100	104
1 . 10^{-5}	103	103	109	98	103	105
1 . 10^{-4}	105	100	103	100	95	104
1 . 10^{-3}	97	54	42	105	70	62
Stibenyl						
1 . 10^{-8}	101	95	105	106	98	102
1 . 10^{-7}	103	101	105	105	101	100
1 . 10^{-6}	103	107	108	105	99	100
1 . 10^{-5}	105	97	106	106	101	103
1 . 10^{-4}	103	99	110	100	99	101
1 . 10^{-3}	92	78	85	108	103	103

Zusammenfassung.

Der Einfluß auf die Hefegärung durch Tartarus stibiatus ist in allen untersuchten Konzentrationen äußerst gering. Ebenso verhalten sich Kalium stibicum und Stibenyl in den Konzentrationen $1 . 10^{-8}$ bis $1 . 10^{-4}$. Dagegen zeigen sie bei $1 . 10^{-3}$ bald eine Beschleunigung und bald eine Hemmung, wobei jedoch die Hemmung bedeutend stärker hervortritt.

Auffallend ist, daß die Bäckerhefe am wenigsten giftempfindlich ist; während die Westfalia-Bierhefe die höchsten Werte sowohl der Beschleunigung als auch der Hemmung aufweist.

Eine Umkehrwirkung in kleinen und großen Gaben konnte nicht festgestellt werden.

Im ganzen sind die Einwirkungen auf die Hefegärung trotz der erheblichen Giftigkeit der Stoffe auffallend gering und nicht durch eine eindeutige Wirkungsrichtung gekennzeichnet.

Lebenslauf.

Ich wurde am 10. Oktober 1910 in Quelle bei Bielefeld geboren. Nach Besuch der Volksschule in Quelle und der Mittelschule in Brackwede, kam ich Ostern 1926 auf die Helmholtz-Oberrealschule zu Bielefeld. Am 5 März 1931 bestand ich an dieser Anstalt die Reifeprüfung. Ich studierte dann Zahnheilkunde an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster und bestand dort am 28. Mai 1935 mein Staatsexamen.